

University of Groningen

Het serumeiwitspectrum bij patienten met longtuberculose

Hoek, Adriaan

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1966

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Hoek, A. (1966). *Het serumeiwitspectrum bij patienten met longtuberculose*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING.

Hoofdstuk I en II. Serumeiwitveranderingen bij tuberculosepatienten.

Na een korte inleiding over elektroforese van serumeiwitten in het algemeen worden de veranderingen in het serumeiwitspectrum bij verschillende vormen van tuberculose met verschillende uitbreiding, zoals deze beschreven zijn in de literatuur, besproken.

Bij mensen met inactieve tuberculeuze afwijkingen worden geen afwijkingen in het serumeiwitspectrum waargenomen (Bovornkitti 1961, Nemar 1961). Daarentegen komen bij B.C.G.vaccinatie wel verschuivingen in de onderlinge verhoudingen van de serumeiwitten voor (Gilliland 1958; Choremis *cs* 1959).

Bij patiënten met uitgebreidere vormen van longtuberculose (Seibert, Groulade) en bij patiënten met exsudatieve tuberculeuze pleuritis (Groulade; Nemar; Bovornkitti) worden in het algemeen ten opzichte van normaal duidelijk verlaagde albuminewaarden gevonden, terwijl het alpha2-, het beta- en het gamma-globulinegehalte meestal flink verhoogd zijn.

Bij patiënten met actief granulatieweefsel in het tuberculeuze longproces worden ten opzichte van normaal en ten opzichte van inactieve processen significant verhoogde gamma-globulinewaarden gevonden (Märki *cs* 1957).

Bij tuberculosepatiënten, die met medicamenteuze therapie (tuberculostatica) worden behandeld, wordt in het algemeen een snellere terugkeer van de serumeiwitwaarden naar normaal gezien, dan bij de niet met tuberculostatica behandelde patiënten (Waltz en Rasbach, Zitrin *cs*).

Na resectietherapie wordt gewoonlijk een sneller terugkeren van de serumeiwitwaarden naar normaal gezien, dan na medicamenteuze behandeling (Märki *cs*, Kovacs en Hever).

Patiënten, die naast tuberculostatica met corticosteroiden worden behandeld, laten bij klinisch en röntgenologisch onderzoek na drie maanden behandeling in het algemeen een goede verbetering zien. Tegen de verwachting wordt na drie maanden behandeling een significante toename van het alpha2-globuline, van het beta-globuline en van het gamma-globuline gezien ten opzichte van de serumeiwitwaarden vóór de behandeling (Lawrence *cs* 1961).

In het serum van patienten lijdende aan tuberculose worden anti-

lichamen tegenbestanddelen van de tuberkelbakterie gevonden (Middlebrook en Dubos 1948, Boyden, 1951, Takahashi en Ono 1958), welke geen betekenis hebben voor de kliniek.

In het serum van gezonde en met tuberkelbacteriën besmette mensen en dieren worden tuberculostatische factoren gevonden, welke geen antilichamen zijn (Kochan 1963).

Om het verloop, respectievelijk de activiteit van een tuberculeus proces beter te kunnen vaststellen lijkt naast de bepaling van de bezinkingssnelheid van de erythrocyten en van het serumewitspectrum, de kwantitatieve bepaling van de glycoproteïnen van belang (Kuntz 1964).

Hoofdstuk III. Secundaire amyloidose.

In de literatuur wordt vermeld, dat secundaire amyloidose bij longtuberculose na verbetering van de behandeling (paraaminosalicylzuur, ioniastide en streptomycine) minder vaak zou voorkomen dan tevoren. Bij patiënten met therapie-resistente tuberkelbacteriën wordt echter nog wel secundair amyloid gezien.

Hoewel het serumewitspectrum bij secundaire amyloidose niet specifiek veranderd is (er wordt geen abnormaal serumewit in de zin van een paraproteïne gevormd), is het toch gewenst bij bepaalde afwijkingen in de serumewitten naar het voorkomen van amyloid te zoeken.

Tot dit complex van afwijkingen behoren een hypoalbuminemie, een relatief hoog α_1 -glycoproteïnepercentage, een toename van de α_2 -globulinefractie en een toename van de β -globulinefractie. Bij secundaire amyloidose kan, afhankelijk van het stadium, een toegenomen, een normaal of een verlaagd gamma-globuline voorkomen.

Bij experimenteel amyloid worden overeenkomstige afwijkingen in de serumewitten gevonden.

Enerzijds is gebleken, dat bij ontstaan, respectievelijk bij resorptie van experimenteel amyloid verschuivingen in de serumewitten optreden, anderzijds worden bij nader onderzoek van het amyloid gamma-globuline en glycoproteïnen daarin aangetoond.

Hoofdstuk IV. Eigen onderzoek.

Het eigen onderzoek werd verricht bij patiënten lijdende aan tuberculose, opgenomen in het sanatorium Beatrixoord (Haren).

Tuberculosepatiënten tevens lijdende aan chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen, werden wel vermeld, maar niet betrokken in

de conclusies, daar C.A.R.A. in dit verband niet als een enkelvoudige factor is te beschouwen.

Bij dit onderzoek werd gebruik gemaakt van een horizontale laagspannings-zone elektroforese in celluloseacetaatmedium en tris-edta-boorzuurbuffer. Voor de kleuring van eiwitten werd gebruik gemaakt van azokarmijn B; voor de kleuring van de glycoproteïnen werd een gemodificeerde P.A.S.kleuring gebruikt (Aronsson 1961).

Het serum eiwitspectrum van een aantal patiënten met exsudatieve tuberculeuze pleuritis en met verschillende vormen van longtuberculose, respectievelijk met verschillende uitbreiding van het ziekteproces werd kort na opneming in het sanatorium onderzocht.

Bij patiënten met primaire longtuberculose werden ten opzichte van normaal minder afwijkende serum eiwitwaarden gevonden dan in de literatuur wordt vermeld.

Bij patiënten lijdende aan exsudatieve tuberculeuze pleuritis werden lage serum albuminewaarden gezien, de α_2 -globulinewaarden waren in het algemeen verhoogd. Het α_1 -globuline en het gamma-globuline waren ten opzichte van normaal significant verhoogd.

Bij patiënten met meer uitgebreide vormen van longtuberculose werd ten opzichte van normaal een lager serum albumine en een hoger gamma globuline gevonden.

Daar ook bij patiënten met minder uitgebreide longafwijkingen verhoogde gamma-globulinewaarden werden waargenomen (Seibert 1947), werd het verband nagegaan tussen het serum eiwitspectrum en de histologische afwijkingen bij tuberculosepatiënten.

Van patiënten, lijdende aan longtuberculose (niet tevens lijdende aan chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen) die, na een half jaar behandeling met bedrust en tuberculostatica, resectietherapie ondergingen werden de serum eiwitten van een groep met duidelijk actief tuberculeus granulatieweefsel in het resectiepreparaat vergeleken met de serum eiwitten van een groep zonder duidelijk granulatieweefsel.

Bij de groep met actief tuberculeus granulatieweefsel werd ten opzichte van normaal en ten opzichte van de groep zonder actief granulatieweefsel een significant verhoogd gamma-globuline in het serum gevonden.

Dit is in overeenstemming met het onderzoek van Märki *cs.* (1957). Bij retrograde beschouwing blijkt, dat in de groep, waarin na een half jaar behandeling met bedrust en tuberculostatica nog actief tuberculeus granulatieweefsel wordt gevonden, bij opneming in het sanatorium het α_1 -globulinegehalte significant verhoogd is ten opzichte van normaal en ten opzichte van de waarden bij opneming van een groep

zonder duidelijk actief granulatiweefsel in het resectiepreparaat (na een half jaar behandeling).

Bij 2 patiënten met secundaire amyloidose werd een verhoogd alfa₂-globuline gevonden. Bij één van de patiënten was het albuminegehalte sterk verminderd, de globulinepercentages waren flink verhoogd. Bij beide patiënten werd een sterk verhoogd alfa₁-glycoproteïnepercentage (P.A.S.kleuring) gevonden, dat buiten de normale grenzen en zelfs buiten de marges van de waarden gevonden bij ernstige uitgebreide tuberculeuze processen viel.

Dit is in overeenstemming met de waarneming van Aronsson *cs.* (1959). Het is merkwaardig, dat deze laatste waarneming in de klinische literatuur niet goed is doorgedrongen.

Samenvattend kan worden gezegd, dat de bepaling van het serum-eiwitspectrum, waarbij de alfa₁-globulinefractie goed van de andere fracties wordt gescheiden, met een aanvullende bepaling van de glycoproteïnen (P.A.S.kleuring) ons belangrijke informatie kan verschaffen.

Bij opneming in het sanatorium kan een indruk over de activiteit van het ziekteproces worden verkregen. Zo zal bij een duidelijk verhoogde alfa₁-globulinefractie vermoedelijk op een hardnekkig actief proces moeten worden gerekend, waarvoor een langdurige, grondige medicamenteuze behandeling, zo mogelijk in de toekomst resectietherapie noodzakelijk is.

Bij eventueel later in de behandeling overwogen resectietherapie zal, vooral bij de bovengenoemde patiënten, bij blijvende verhoging van het gamma-globulinegehalte eerder tot resectie moeten worden besloten.

Een extreem verhoogd alfa₁-glycoproteïnepercentage kan een aanwijzing zijn voor het bestaan van secundaire amyloidose, waarvoor nader onderzoek is gewenst.

Bij de behandeling moet worden gestreefd naar een normaal serum-eiwitspectrum.

Summary

CHAPTER I and II. Serum protein changes in tuberculous patients.

After a short introduction on electrophoresis of serum proteins in general, the changes in the serum protein spectrum in various forms of tuberculosis with different extensions, as described in the literature, are discussed.

In people with inactive tuberculosis, no abnormalities are found in the serum protein spectrum (Bovornkitti 1961; Nemar 1961). On the contrary, with B.C.G. vaccination, changes in the mutual relations of the serum proteins do occur (Gilliland 1958; Choremis *cs* 1959).

In patients with more extensive forms of pulmonary tuberculosis (Seibert; Groulade) and in patients with exudative tuberculous pleurisy (Groulade; Nemar; Bovornkitti) distinctly lowered albumin values are generally found, while the alpha₂-, the beta- and gamma-globulin values are usually markedly raised.

In patients with active granulation tissue in tuberculous lung lesions, significantly raised gamma-globulin values, in relation to normal and to inactive lesions, are found (Märki *cs* 1957).

In tuberculous patients receiving medication (tuberculostatics), a swifter return of the serum protein values to normal is generally seen than in patients who have not been treated with tuberculostatics (Waltz and Rasbach; Zitrin *cs*).

After resection therapy, there is usually a faster return of the serum protein values towards normal than after drug treatment (Märki *cs*; Kovacs and Hever).

Patients who, besides being treated with tuberculostatics, also receive corticosteroids, in general show good improvement on clinical and radiological examination after three month's treatment. Contrary to expectation, after three month's treatment a significant increase in the alpha₂-, beta- and gamma-globulin is seen, compared to the serum protein values before treatment (Lawrence *cs* 1961).

In the serum of patients suffering from tuberculosis, antibodies against constituents of the tubercle bacilli are found (Middlebrook and Dubos 1948; Boyden 1951; Takahashi and Ono 1958), which have no clinical importance.

In the serum of healthy, and with tubercle bacilli contaminated people and animals, tuberculostatic factors are found which are not antibodies themselves (Kochan 1963).

In order to be able to improve the establishment of respectively, the progress and the activity of a tuberculous process, in addition to

the determination of the sedimentation rate of the erythrocytes and of the serum protein spectrum, the quantitative determination of the glycoproteins is of importance (Kuntz 1964).

CHAPTER III. Secondary amyloidosis.

In the literature it is mentioned that secondary amyloidosis in pulmonary tuberculosis, after improvement of the treatment (para-aminosalicylic acid, isoniazide and streptomycin) should occur less often than before. However, in patients with resistant tubercle bacilli secondary amyloidosis is still sometimes encountered.

Although the serum protein spectrum in secondary amyloidosis is not specifically altered (no abnormal protein in the sense of a paraprotein is formed), it is nevertheless desirable to look for the occurrence of amyloid when certain variations of the serum proteins are found.

To this complex of abnormalities belong a hypoalbuminaemia, a relatively high alpha₁-glycoprotein percentage, an increase of the alpha₂-globulin fraction and an increase of the beta-globulin fraction. In secondary amyloidosis there may be present, depending on the stage, an increased, a normal, or a lowered gamma-globulin.

In experimental amyloid, comparable abnormalities are found in the serum proteins.

On one hand it was disclosed that, with the appearance, respectively reabsorption of experimental amyloid changes in the serum proteins take place. On the other hand gamma-globulin and glycoprotein were demonstrated in amyloid on closer investigation.

CHAPTER IV. Personal investigations.

Personal investigations were carried out on patients suffering from tuberculosis admitted to the Beatrixoord Sanatorium (Haren). Tuberculous patients, also suffering from "chronic non-specific lung diseases", were mentioned, but not included in the conclusions, because C.N.S.L.D. cannot be considered as a singular factor in this connection.

In this investigation, use was made of a horizontal low voltage zone electrophoresis in cellulose acetate medium and tris-edta-boric acid buffer. For the colouring of the proteins azocarmine B was used, for the colouring of the glycoproteins, a modified P.A.S. colouring was used (Aronsson 1961).

The serum protein spectrum of a number of patients with exudative tuberculous pleurisy and with various forms of pulmonary tuber-

culosis with various extension of the disease process, was examined shortly after admission to the sanatorium.

In patients with primary pulmonary tuberculosis, less abnormal serum protein values were found than the literature indicates.

In patients suffering from exudative tuberculous pleurisy, low serum albumin values were seen, the alpha₂-globulin values being on the whole raised. The alpha₁-globulin and the gamma-globulin were, in relation to normal, significantly raised.

In patients with more extensive forms of pulmonary tuberculosis, lower serum albumins and higher gamma-globulins than normal were found.

Since raised gamma-globulin values were seen also in patients with less extensive pulmonary lesions (Seibert 1947), a connection between the serum protein spectrum and the histological abnormalities in tuberculous patients was investigated.

Comparisons were made between the serum proteins of patients with pulmonary tuberculosis (not suffering from co-existing "chronic non-specific lung diseases") who underwent resection therapy after six month's treatment with bedrest and tuberculostatics, and were found to have obvious active tuberculous granulation tissue in the specimen, and the serum proteins of a group without obvious granulation tissue.

In the group with active tuberculous granulation tissue, significantly raised serum gamma-globulins, in relation to normal and to the group without active granulation tissue, were found. This is in agreement with the investigations of Märki (1957).

In retrospect, it would seem that in the group where still active tuberculous granulation tissue was found following six month's treatment with bed-rest and tuberculostatics, the alpha₁-globulin levels on admission to the sanatorium were significantly raised in relation to normal, and to the levels on admission of the group without obvious active granulation tissue in the resected specimen (after six month's treatment).

In two patients with secondary amyloidosis, a raised alpha₂-globulin was found. In one of the patients with secondary amyloidosis, a raised alpha₂-globulin was found. In one of the patients, the albumin level was much decreased, and the globulin percentages were significantly raised. In both patients, a markedly raised alpha₁-glycoprotein percentage (P.A.S. colouring) was found, outside the normal range and even outside the limits of the values found with severe extensive tuberculous processes. This is in agreement with the observations of Aronsson *cs* (1957). It is remarkable that this last observation is not emphasized in the clinical literature.

To summarize, it can be said that the determination of the serum protein spectrum, by which means the alphas-globulin fraction is well differentiated from the other fractions, with the supplementary determination of the glycoproteins (P.A.S. colouring), can provide important information.

On admission to the sanatorium, an impression of the activity of the disease process is obtainable. Thus an obviously raised alphas-globulin fraction suggests a persistently active process, for which protracted, thorough medical treatment, possibly with subsequent resection, will be necessary.

If resection therapy is considered later in the treatment, earlier resection will have to be decided on, especially in the above mentioned patients, when the gamma-globulin level is persistently raised.

An extremely raised *alpha*-glycoprotein percentage can be an indication of the presence of secondary amyloidosis, for which closer examination is indicated.

In the treatment we must aim to obtain a normal serum protein spectrum.